

## 90. Oxy-morphinane.

5. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Optisch aktive Benzyl-octahydro-isochinoline

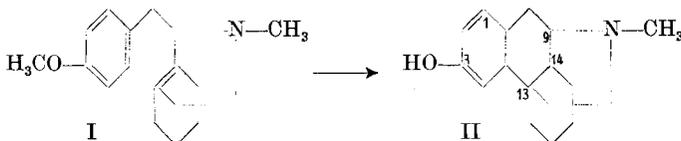
von O. Schnider, A. Brossi und K. Vogler.

(5. III. 54.)

1. Die Spaltung des 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolins in die optischen Antipoden und ihre Cyclisierung zu den optisch aktiven 3-Oxy-N-methyl-morphinanen.

In der 3. Mitteilung<sup>2)</sup> wurde die Spaltung des racemischen 3-Oxy-N-methyl-morphinans (II) beschrieben und auf die ganz verschiedene pharmakologische Wirkung der beiden optischen Antipoden und ihrer Derivate hingewiesen. Vertreter der (-)-Reihe sind starke Analgetica<sup>3)</sup> oder verdienen als Morphinantagonisten<sup>4)</sup> Interesse. Die Verbindungen der (+)-Reihe sind analgetisch unwirksam, besitzen aber hustenlindernde<sup>5)</sup> und bei höherer Dosierung antirheumatische<sup>6)</sup> Wirkung. Da demnach kaum mit einem gleichmässigen Bedarf an beiden optischen Antipoden gerechnet werden kann und die gegenseitige Überführung der (-)- bzw. (+)-Morphinane ineinander, d.h. deren Racemisierung aus theoretischen Gründen nicht möglich ist, wurde versucht, die letzte Stufe der Synthese mit optisch aktivem Material durchzuführen.

Die Spaltung von 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I) führte zu den zwei möglichen optischen Antipoden Ia und Ib, die, soweit untersucht, und im Gegensatz zu den optisch aktiven Morphinanen, gleiche physiologische Aktivität (spasmolytische Wirkung) zeigen.



Ia und Ib, IIa und IIb optisch aktiv

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, O. Schnider & J. Hellerbach, Helv. **34**, 2219 (1951).

<sup>2)</sup> O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **34**, 2211 (1951).

<sup>3)</sup> K. Fromherz, Arch. Int. Pharm. Ther. **85**, 387 (1951).

<sup>4)</sup> K. Fromherz & B. Pellmont, Exper. **8**, 394 (1952).

<sup>5)</sup> H. Isbell & H. F. Fraser, J. Pharm. Exp. Ther. **107**, 524 (1953).

<sup>6)</sup> A. Böni, Z. f. Rheumaforschung **12**, 23 (1953).

An Verbindungen der Formel II mit den Asymmetrie-Zentren 9, 14 und 13 sind a priori vier Racemate oder acht optische Isomere zu erwarten. Da jedoch eine Verknüpfung der Kohlenstoffatome 9 und 13 mittels einer Dreierbrücke nur in cis-Stellung möglich ist, reduziert sich die Zahl der darstellbaren Verbindungen auf vier optische Antipoden. Dass dabei zur Hauptsache die zwei bekannten optisch aktiven 3-Oxy-N-methyl-morphinane entstehen, war zu erwarten, da die sterischen Beziehungen C-13:C-14 ähnlich wie bei der Cyclisierung des Racemates offenbar durch den Reaktionsverlauf festgelegt sind. Der Versuch zeigt, dass das (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin das (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan liefert und umgekehrt. Racemisierung am Kohlenstoffatom 9 vor der Cyclisierung und damit Bildung von rac. 3-Oxy-N-methyl-morphinan tritt nicht ein.

Während bei der Spaltung des 3-Oxy-N-methyl-morphinans (II) zunächst das (-)-Tartrat als schwerer lösliche Komponente anfällt und die naturgemäss schwerer zu reinigende (+)-Verbindung aus den Mutterlaugen gewonnen werden muss, liegen die Löslichkeitsverhältnisse der Tartrate der optischen Antipoden des 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I) gerade umgekehrt: Bei der optischen Spaltung kristallisiert das in Wasser und Methanol schwerer lösliche Tartrat des in Äther (-)-drehenden 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin zuerst aus, aus welchem durch Cyclisierung das (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan entsteht. Die letztere Verbindung ist deshalb auf dem neuen Wege leicht optisch rein zu erhalten.

## 2. Überführung der optisch aktiven 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinoline ineinander.

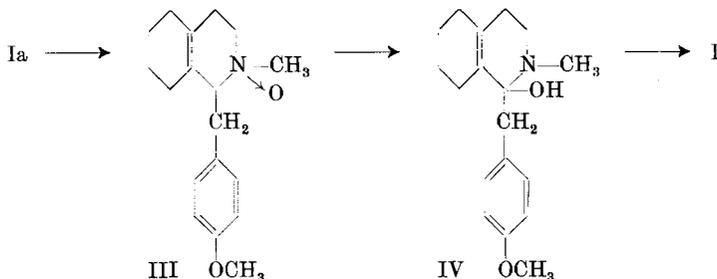
Eine Racemisierung der optisch aktiven 3-Oxy-N-methyl-morphinane (IIa, IIb) ist wie erwähnt schon aus theoretischen Gründen nicht möglich. Racemisierungsversuche waren denn auch, wie erwartet, ohne Erfolg.

Unsere Bemühungen, Verbindungen der einen optischen Reihe in solche der andern überzuführen, konzentrierten sich deshalb von Anfang an auf die unmittelbare Vorstufe der Synthese der optisch aktiven 3-Oxy-N-methyl-morphinane (IIa, IIb), die optisch aktiven 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinoline (Ia, Ib).

Wir zogen zunächst eine Reaktionsfolge von Ia über das optisch aktive N-Oxyd III und das tertiäre Carbinol IV zum Racemat I in Betracht. Ähnliche Reaktionen sind in der Literatur beschrieben<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> R. H. Manske & H. L. Holmes, Am. Soc. **67**, 95 (1945); V. Prelog & M. Kocór, Helv. **30**, 359 (1947); A. S. Bailey & R. Robinson, Soc. **1948**, 703.

Bei der Oxydation von Ia mit Wasserstoffsperoxyd wurde jedoch die unerwartete Feststellung gemacht, dass neben einem gut wasserlöslichen optisch aktiven N-Oxyd III<sup>1)</sup>, das bei der katalytischen Hydrierung wieder quantitativ das optisch aktive Ausgangsmaterial liefert, ein optisch inaktives Produkt der gleichen Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N (in der Folge als „Substanz A“ bezeichnet) in ungefähr gleicher Ausbeute erhalten wird. Die „Substanz A“ mit dem Smp. 123–124° kann ausserdem aus dem optisch aktiven N-Oxyd III durch Behandeln mit Alkalien in guter Ausbeute erhalten werden.



Überraschenderweise geht nun die „Substanz A“ bei der trockenen Destillation unter vermindertem Druck in das gewünschte racemische 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I)<sup>1)</sup> über, sodass ihre Konstitution von besonderem Interesse war.

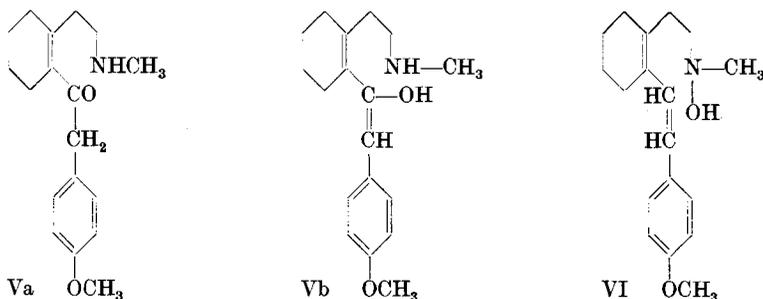
Die Analysenergebnisse des Hydrochlorids und des Pikrates der optisch inaktiven „Substanz A“ und die Molekulargewichtsbestimmung beweisen die Bruttoformel C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N.

Da das UV.-Absorptionsspektrum mit einem System von zwei konjugierten Doppelbindungen zu einem Benzolring in Einklang steht, wurde die „Substanz A“ der Hydrierung unterworfen. In Gegenwart von *Raney*-Nickel entsteht unter Aufnahme von drei Mol Wasserstoff ein sekundäres Amin C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>ON. Die Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid führt ebenfalls zu einem sekundären Amin, aber der Zusammensetzung C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ON.

Zum gleichen Produkt gelangt man, wenn man die katalytische Hydrierung nach der Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbricht. Da die 9,10-Doppelbindung des Octahydro-isochinolins unter gleichen Bedingungen nicht hydriert wird, lassen sich die Ergebnisse am besten damit erklären, dass sich bei der Bildung der optisch inaktiven „Substanz A“ der Heteroring des Octahydro-isochinolins öffnet. Das erste Mol Wasserstoff wird zur Eliminierung einer Sauerstofffunktion verbraucht und zwei weitere Mol Wasserstoff sättigen dann zwei konjugierte Doppelbindungen. Die UV.-Absorptionsspektren lassen diese Erklärung zu.

<sup>1)</sup> Durch Oxydation am Stickstoff wird ein neues Asymmetriezentrum eingeführt, so dass prinzipiell 2 stereoisomere N-Oxyde vorkommen können.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden für die optisch inaktive „Substanz A“ die Formeln des 2-(p-Methoxy-phenacetyl)- $\Delta^1$ -cyclohexenyläthyl-methyl-amins (Va) bzw. des tautomeren Enolamins (Vb) oder des isomeren 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (VI) in Betracht gezogen.



Im IR.-Absorptionsspektrum (Kurve 1) weist eine schwache Bande bei  $6,13 \mu$  auf die Anwesenheit einer C=C-Doppelbindung hin, die durch die starke Bande bei  $10,37 \mu$  als trans-disubstituiert definiert wird. Nach *Zerewitinoff* findet man ein aktives Wasserstoffatom. Die Dissoziationskonstante ( $pK_a = 4,8$ ) deutet auf eine schwache Base hin. Im Gegensatz dazu stimmt diejenige der partiell hydrierten „Substanz A“  $C_{18}H_{25}ON$  ( $pK_a = 9,2$ ) mit den Werten überein, wie sie für sekundäre aliphatische Amine gefunden werden. Die „Substanz A“ reagiert nicht mit Ketonreagenzien und gibt keine Eisenchloridreaktion. Im Gegensatz dazu reagieren das 1-(p-Methoxy-phenacetyl)- $\Delta^1$ -cyclohexenyl-2-acetonitril<sup>2)</sup> und das 4-Methoxy-desoxybenzoin<sup>3)</sup> spontan mit Ketonreagenzien und zeigen im IR.-Spektrum Banden ( $5,83 \mu$ ;  $5,93 \mu$ ), die einer Carbonylgruppe zugeordnet werden müssen.

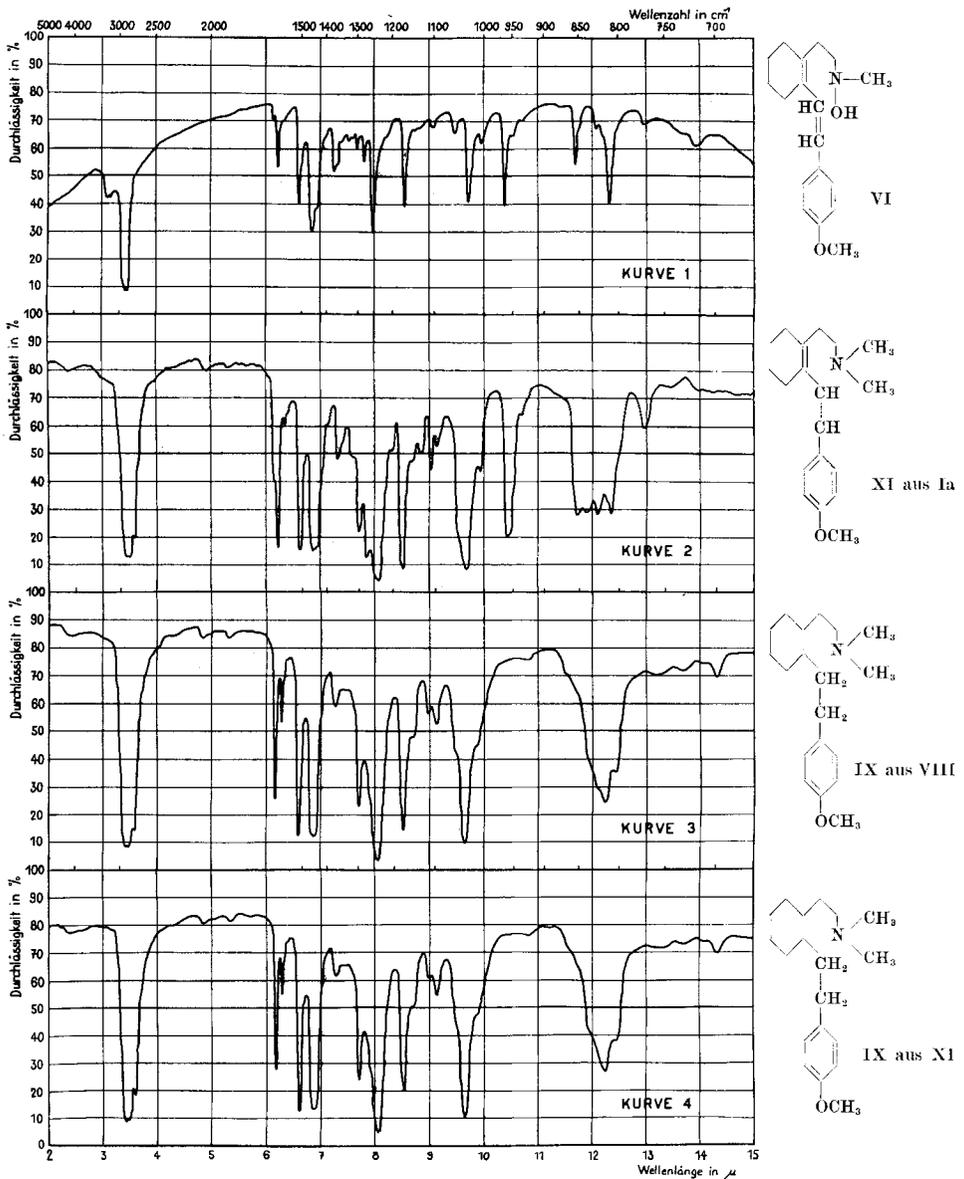
Auf Grund dieser Tatsachen war für die optisch inaktive „Substanz A“ die Formel des 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (VI) wahrscheinlich gemacht. Bei der katalytischen Hydrierung musste darnach VI in das 1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -methylaminoäthyl)-cyclohexan (VIII) und bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das 2-( $\beta$ -Methylaminoäthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VII) übergegangen sein.

Für die Hydroxylaminostruktur von VI sprechen ferner die Eigenschaften des Umsetzungsproduktes mit Methyljodid. Die „Substanz A“ gibt mit Methyljodid eine wenig wasserlösliche Verbindung  $C_{19}H_{27}O_2N, HJ$  (XII). UV.-Spektrum ( $\lambda_{max}$   $299 m\mu$ ), Wasserlöslichkeit der Base und Dissoziationskonstante ( $pK_a = 5,9$ ) sprechen gegen das Vorliegen eines tertiären Amins, wie es aus Va und Vb entstanden sein müsste, und für die Formulierung als N-Oxyd des 2-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (XII).

<sup>1)</sup> O. Schnider & J. Hellerbach, *Helv.* **33**, 1446 (1950).

<sup>2)</sup> H. Henecka, *A.* **583**, 124 (1953).

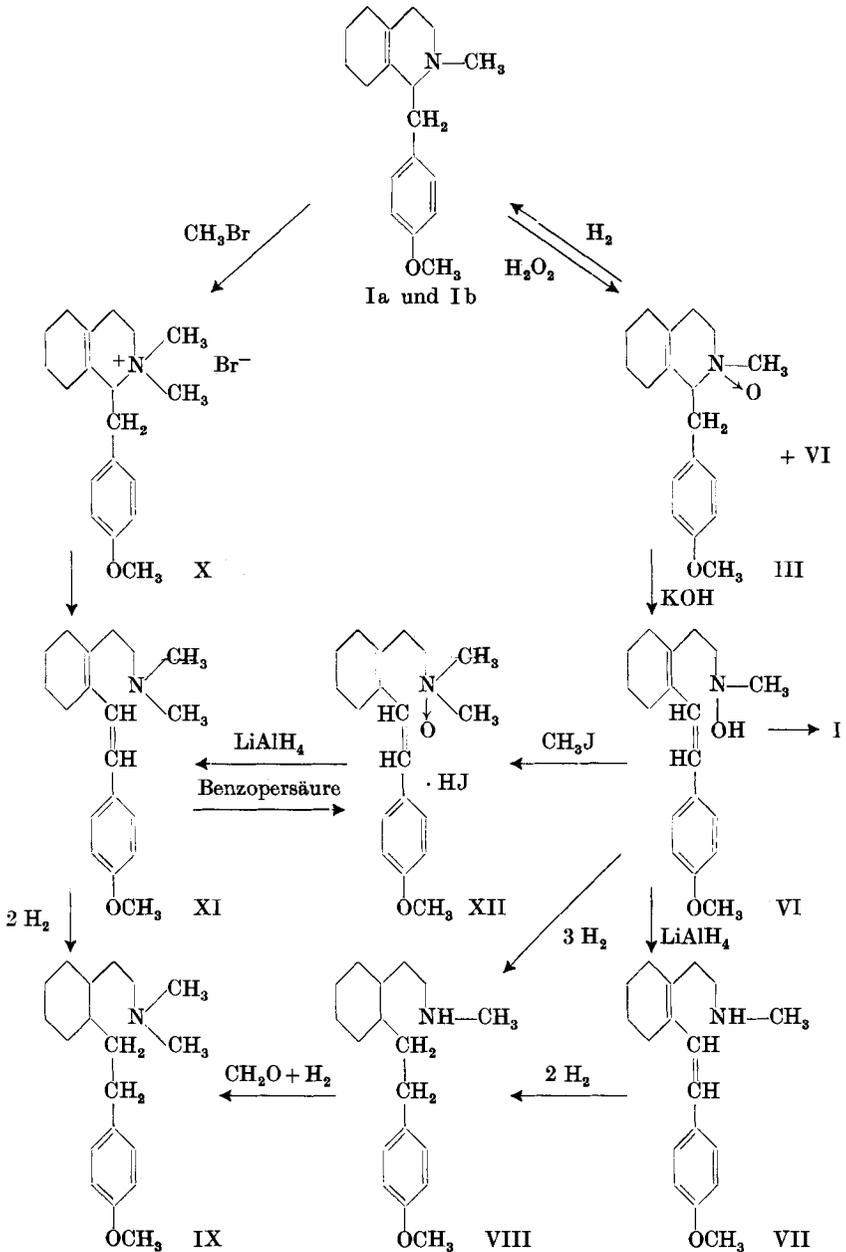
<sup>3)</sup> E. Ney, *B.* **21**, 2450 (1888).



Die Überführung der „Substanz A“ in eine Verbindung mit gesicherter Konstitution gelang auf folgenden Wegen:

a) 2-(β-Dimethylaminoäthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (XI) kann beim *Hoffmann*'schen Abbau des (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (Ia) erhalten werden, wobei der ausführlich beschriebene Abbau des 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4-

tetrahydro-isochinolins<sup>1)</sup> als Vorbild genommen wurde. UV.- und IR.-Spektrum (Kurve 2) entsprechen den Erwartungen. XI geht bei der katalytischen Hydrierung unter Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff in



<sup>1)</sup> G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch & G. König, A. 572, 18 (1952).

das 1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -dimethylaminoäthyl)-cyclohexan (IX) über. Das Oxalat dieser Verbindung erweist sich nach Smp. und Mischprobe als identisch mit dem Oxalat der Base, die aus „Substanz A“ über das Zwischenprodukt VIII erhalten wurde. Auch die IR.-Absorptionsspektren der beiden tertiären Basen (Kurven 3 und 4) sind in allen Einzelheiten identisch.

b) Durch Oxydation des 2-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (XI) erhält man das wasserlösliche N-Oxyd XII. Das Pikrat schmilzt, wie das aus der Hydroxylaminverbindung VI nach der Behandlung mit Methyljodid gewonnene, bei 161°; die Mischprobe zeigt keine Depression.

Damit darf die Konstitution des 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (VI) für die „Substanz A“ als richtig angenommen werden. Wenn daraus bei der Destillation im Vakuum das gewünschte racemische 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I) entsteht, so müssen neben der eigentlichen Ringschlussreaktion noch Disproportionierungsvorgänge verlaufen, worauf auch die in beträchtlicher Menge entstehenden nicht identifizierten Nebenprodukte hinweisen.

Die pharmakologische Prüfung wurde in unserer medizinischen Forschungsabteilung durch Prof. K. Fromherz und Dr. B. Pellmont durchgeführt.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Spaltung von rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (I). a) (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-tartrat (Ib). 75 g rac. Base und 41,5 g D-(+)-Weinsäure werden auf dem Dampfbad in 425 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, über Nacht bei Zimmertemperatur und anschliessend 4 Std. bei 0° stehengelassen. Man erhält ca. 55 g rohes Tartrat; nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol Smp. 173–174°,  $[\alpha]_D^{20} = +48,8^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 2 in Methanol). Die Ausbeute an reinem (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-tartrat beträgt 48 g oder ca. 80% d. Th.

$C_{18}H_{25}ON, C_4H_6O_6$	Ber. C 62,69	H 7,41	N 3,32%
	Gef. „ 62,32	„ 7,37	„ 3,49%

Die aus dem (+)-Tartrat erhaltene Base ist ein Öl,  $[\alpha]_D^{21} = -78,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 3 in Äther).

Oxalat, Smp. 154–156° (aus Methanol-Aceton),  $[\alpha]_D^{20} = +39^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1 in Methanol).

$C_{18}H_{25}ON, C_2H_2O_4$	Ber. C 66,50	H 7,48	N 3,88%
	Gef. „ 66,79	„ 7,49	„ 4,33%

b) (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-tartrat (Ia). Zur Gewinnung des leichter löslichen (-)-Tartrats wird die Mutterlauge des (+)-Tartrats durch Eindampfen vom Methanol befreit und der Rückstand in 250 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst.

<sup>1)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik aufgenommen.

Nach Stehen bei Zimmertemperatur über Nacht erhält man ca. 50 g Rohtartrat, welches zur völligen Reinigung wiederholt aus Aceton umgelöst wird. Ausbeute ca. 27 g (47% d.Th.), Smp. 131–132°,  $[\alpha]_D^{20} = -25,7^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2$  in Methanol).

$C_{18}H_{25}ON, C_4H_6O_6$	Ber. C 62,69	H 7,41	N 3,32%
	Gef. ,, 62,24	,, 7,21	,, 3,54%

Die aus dem Tartrat erhaltene Base ist ein Öl mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +77,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 3$  in Äther).

Oxalat, Smp. 153–155° (aus Methanol-Aceton),  $[\alpha]_D^{20} = -38,8^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

$C_{18}H_{25}ON, C_2H_2O_4$	Ber. C 66,50	H 7,48	N 3,88%
	Gef. ,, 66,34	,, 7,46	,, 4,09%

(+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan (IIb). 15 g des in Äther (-)-drehenden 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolins (aus dem (+)-Tartrat) werden in 50 cm<sup>3</sup> 100-proz. Phosphorsäure 65 Std. auf 135° erwärmt. Anschliessend wird die phosphorsaure Lösung mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt, dann mit ca. 400 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, mit Tierkohle kurz aufgeköcht und filtriert. Man stellt mit Ammoniak auf pH = 9–10 und extrahiert die Base mit Äther. Die durch Trocknen und Abdampfen des Äthers gewonnene Rohbase wird über das Salicylat gereinigt und in das Tartrat übergeführt. Nach dem Trocknen schmilzt das Tartrat bei 179–180°,  $[\alpha]_D^{20} = +35,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 2$  in Wasser)<sup>1)</sup>. Das aus dem Tartrat gewonnene (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan schmilzt bei 197–198°,  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol)<sup>1)</sup>.

Analog lässt sich das (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin in (-)-3-Oxy-N-methyl-morphinan überführen.

(+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-N-oxyd (III) und 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VI) („Substanz A“). Zu 117 g (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin werden unter kräftigem Rühren innert 1½ Std. 96 cm<sup>3</sup> Wasserstoffsperoxyd (30-proz.) zwischen 50–60° getropft. Man verdünnt das Reaktionsprodukt unter Eiskühlung mit der gleichen Menge Wasser, trägt unter kräftigem Rühren 20 g Mangandioxyd ein und lässt über Nacht stehen. Aus der vom Mangandioxyd getrennten Lösung werden mit Benzol 8,5 g Ausgangsbasis ausgezogen und über das Oxalat gereinigt. Nun wird die wässrige Lösung mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Chloroforms wird in Essigester gelöst, aus welchem beim Stehen bei 0° 17 g des (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-N-oxys kristallisieren. Die Mutterlauge wird erneut eingeeengt und der Rückstand in Wasser gelöst. Innert 12 Std. kristallisieren 38 g eines optisch inaktiven Produktes vom Smp. 118–122° (VI, „Substanz A“). Durch Einengen der Mutterlauge, Sättigen mit Kochsalz und Extrahieren mit Chloroform werden weitere 34 g des N-Oxys (III) erhalten. Insgesamt werden durch Umlösen aus Essigester 45 g (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-N-oxyd gewonnen.

Kristallwasserhaltige Nadeln, Smp. 154–155°,  $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

$C_{18}H_{25}O_2N, H_2O$	Ber. C 75,22	H 8,77	N 4,87%
	Gef. ,, 74,99	,, 8,76	,, 5,06%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 278 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,2$ ,  $pK_a = 5,7^2)$ .

Oxalat, Smp. 119–120° (aus Methanol-Äther),  $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

<sup>1)</sup> O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **34**, 2211 (1951).

<sup>2)</sup> Alle  $pK_a$ -Werte wurden potentiometrisch ermittelt. Es wurden ca. 5 Mikroäquivalente der Substanz in 0,5 cm<sup>3</sup> 85-proz. Cellosolve mit 0,1-n. Titrierlösungen titriert.

Beim Erwärmen von 20 g N-Oxyd mit der gleichen Menge 44-proz. Kalilauge (30 Min., 130°) und Verdünnen mit Wasser gewinnt man 14 g 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VI, „Substanz A“). Nach Umlösen aus Essigester kristallisiert es in grossen Prismen vom Smp. 123–124°.

$C_{18}H_{25}O_2N$  Ber. C 75,22 H 8,76 N 4,87 akt. „H“ 0,35%  
Gef. „ 75,32 „ 8,95 „ 5,12 „ „ 0,36%

Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast*: Ber. 287, Gef. 292, 299.  $pK_a = 4,8$ .

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 299 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,4$ ; IR.-Absorptionsspektrum: Kurve 1<sup>1)</sup>.

Pikrat, Smp. 145–146°, Prismen aus Alkohol.

$C_{18}H_{25}O_2N, C_6H_3O_7N_3$  Ber. C 55,80 H 5,46 N 10,85%  
Gef. „ 55,76 „ 5,62 „ 11,29%

Hydrochlorid, Smp. 180–182°, Nadeln aus Methanol.

$C_{18}H_{25}O_2N, HCl$  Ber. C 66,75 H 8,09 N 10,85%  
Gef. „ 66,43 „ 8,11 „ 10,87%

Rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I) aus 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VI, „Substanz A“). In einem *Claisen*-Kolben werden im Vakuum 30 g „Substanz A“ erwärmt. Nach einem tiefsiedenden, wasserhaltigen Vorlauf von stark basischem Geruch (1,5 g) destillieren zwischen 156–170° (unter 0,01 mm) 20,3 g einer öligen Hauptfraktion. Diese wird in Aceton gelöst und mit einer Lösung von 6,7 g wasserfreier Oxalsäure in Aceton versetzt. Nach kurzem Stehen scheiden sich 17 g eines Oxalates aus, das nach Umlösen aus Alkohol-Äther bei 163–164° schmilzt und nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit dem früher hergestellten<sup>2)</sup> rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-oxalat (I) ist.

Partielle Reduktion der „Substanz A“ zu 2-( $\beta$ -Methylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VII). 2,0 g „Substanz A“ (VI) werden mit 0,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Dioxan 2 Std. am Rückfluss gekocht. Man erhält nach der üblichen Aufarbeitung 1,9 g des 2-( $\beta$ -Methylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens, Sdp. 170° (Badtemperatur)/0,001 mm.

$C_{18}H_{25}ON$  Ber. C 79,66 H 9,29 N 5,16%  
Gef. „ 79,29 „ 9,22 „ 5,39%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 297 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,6$ .  $pK_a = 9,2$ .

Oxalat, Smp. 220–221° aus Essigester.

$C_{18}H_{25}ON, C_2H_2O_4$  Ber. C 66,46 H 7,53% Gef. C 66,54 H 7,46%

Zum gleichen Produkt führt die partielle Hydrierung des Hydrochlorides der „Substanz A“ (VI) in Methanol in Gegenwart von *Raney*-Nickel. Nach Aufnahme der für 1 Mol berechneten Wasserstoffmenge wird die Hydrierung abgebrochen.

Reduktion der „Substanz A“ zu 1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-cyclohexan (VIII). 5,7 g „Substanz A“ (VI) werden in 300 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und in Gegenwart von 10 cm<sup>3</sup> 20-proz. Kalilauge und 6 g *Raney*-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff wird das 1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-cyclohexan als ölige Base vom Sdp. 170° (Badtemperatur)/0,05 mm,  $n_D^{25} = 1,5214$ , isoliert.

$C_{18}H_{29}ON$  Ber. C 78,49 H 10,61 N 5,09%  
Gef. „ 78,49 „ 10,55 „ 5,18%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 278 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,3$ .

Oxalat, Smp. 185–187°, Prismen aus Methanol.

1) Dieses IR.-Spektrum wurde in Nujol aufgenommen.

2) *O. Schnider & J. Hellerbach*, *Helv.* **33**, 1446 (1950).

Das N-Acetyl-Derivat wird beim Stehenlassen der Base mit Acetanhydrid in Pyridin gewonnen; Sdp. 180–190° (Badtemperatur)/0,005 mm,  $n_D^{25} = 1,5254$ .

$C_{20}H_{31}O_2N$	Ber. C 75,67	H 9,84	N 4,41%
	Gef. ,, 75,55	,, 9,99	,, 4,54%

N-Oxyd des 2-( $\beta$ -Dimethylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilbens (XII) aus „Substanz A“ (VI). 6,0 g „Substanz A“ werden in 200 cm<sup>3</sup> Aceton warm gelöst und mit 3 cm<sup>3</sup> Methyljodid versetzt. 50 cm<sup>3</sup> des Lösungsmittels werden wegdestilliert und der Rückstand bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle liefern nach dem Umlösen aus Methanol-Äther 5,5 g farblose Blättchen. Smp. 124–125° (unter Zersetzung). Aus der wässrigen Lösung fällt nach dem Versetzen mit Silbernitratlösung Silberjodid aus. Es handelt sich somit um das Hydrojodid von XII.

$C_{18}H_{27}O_2N,HJ$	Ber. C 53,15	H 6,57	J 29,56	akt. „H“ 0,23%
	Gef. ,, 53,01	,, 6,63	,, 29,65	,, „ 0,25%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 299 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,4$ ,  $pK_a = 5,9$ .

Eine Suspension des Hydrojodids XII wird mit verdünnter Ammoniaklösung klar gelöst. Beim Stehenlassen mit wässriger Pikrinsäurelösung wird ein in langen orange gefärbten Nadeln kristallisierendes Pikrat erhalten. Nach Umlösen aus Äthanol Smp. 161°.

$C_{19}H_{27}O_2N,C_6H_5O_7N_3$	Ber. C 56,60	H 5,70	N 10,56%
	Gef. ,, 56,48	,, 5,70	,, 10,11%

Reduktion des N-Oxyds XII zum 2-( $\beta$ -Dimethylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (XI). 2,5 g Hydrojodid von XII werden in 100 cm<sup>3</sup> Äther-Dioxan (1:1) gelöst und nach Zugabe von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblichem Aufarbeiten werden 560 mg basische Anteile isoliert. Smp. des Hydrojodids nach Umlösen aus Methanol-Äther 188–189°. Nach Smp. und Mischprobe identisch mit dem Hydrojodid von XI, das nach Methylierung und Abbau aus (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-octahydro-isochinolin (Ia) gewonnen wurde.

1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-cyclohexan (IX). a) Aus der vollständig hydrierten „Substanz A“ (VIII). Man löst 4,2 g der Base VIII in 30 cm<sup>3</sup> Methanol, versetzt mit 1 cm<sup>3</sup> 30-proz. Formalinlösung und lässt über Nacht stehen. Nach Zugabe von weiteren 30 cm<sup>3</sup> Methanol und 1 g Raney-Nickel wird hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme einem Mol entspricht. Die als Öl isolierte Base liefert ein Oxalat vom Smp. 115–116° (aus Methanol-Äther).

$C_{19}H_{31}ON,C_2H_2O_4$	Ber. C 66,46	H 8,77%	Gef. C 66,52	H 8,72%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Das aus diesem Oxalat gewonnene 1-(p-Methoxyphenyl-äthyl)-2-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-cyclohexan (IX) siedet bei 170° (Badtemperatur)/0,05 mm,  $n_D^{25} = 1,5172$ .

$C_{19}H_{31}ON$	Ber. C 78,84	H 10,80	N 4,84%
	Gef. ,, 79,13	,, 10,73	,, 4,99%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 278 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,3$ .

IR.-Absorptionsspektrum: Kurve 3.

b) Durch erschöpfende Methylierung und Abbau des (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (Ia). 27 g (-)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin werden in 50 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 21 g Methylbromid tropfenweise versetzt. Das nach Zugabe von Äther sich abscheidende quartäre Salz wird aus Alkohol-Äther umgelöst und man erhält 30,5 g (+)-1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-brommethylat (X) vom Smp. 168–169°,  $[\alpha]_D^{20} = +72^{\circ}$  (c = 1 in Methanol).

$C_{19}H_{28}ONBr$	Ber. Br 21,81%	Gef. Br 21,63%
--------------------	----------------	----------------

10 g Brommethylat X werden in 200 cm<sup>3</sup> warmem Wasser gelöst, mit 6 g Silberoxyd 12 Std. geschüttelt und dann filtriert. Das Filtrat wird mit Äther gewaschen, im Wasserstrahlvakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand zunächst 30 Min. auf

150° erwärmt und dann im Hochvakuum destilliert. Bei 163°/0,05 mm destillieren 5,6 g 2-( $\beta$ -Dimethylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (XI), das nach einigem Stehen zu Kristallen vom Smp. 49—51° erstarrt.

$C_{19}H_{27}ON$	Ber. C 79,95	H 9,54	N 4,90%
	Gef. „ 79,55	„ 9,45	„ 5,03%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 292 \mu$ ,  $\log \epsilon = 4,4$ ; IR.-Absorptionsspektrum: Kurve 2.

Hydrojodid, Smp. 188—189° aus Methanol-Äther.

$C_{19}H_{27}ON, HJ$	Ber. C 55,20	H 6,83	J 30,70%
	Gef. „ 54,88	„ 6,95	„ 30,61%

Bei der Hydrierung nehmen 4,85 g der Base XI in 150 cm<sup>3</sup> Methanol in Gegenwart von 10 cm<sup>3</sup> 20-proz. Kalilauge und 5 g *Raney*-Nickel 2 Mol Wasserstoff auf. Die nach der üblichen Aufarbeitung gewonnene Base wird über das Oxalat vom Smp. 114—116° gereinigt und siedet bei 150—151°/0,05 mm,  $n_D^{25} = 1,5176$ .

Das Oxalat vom Smp. 114—116° ist nach Smp. und Mischprobe mit dem nach a) gewonnenen Oxalat identisch.

$C_{18}H_{31}ON$	Ber. C 78,84	H 10,80	N 4,84%
	Gef. „ 78,97	„ 10,85	„ 5,03%

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max.} = 278 \mu$ ,  $\log \epsilon = 3,3$ ; IR.-Absorptionsspektrum: Kurve 4.

Dieses Hydrierungsprodukt ist darnach in allen Eigenschaften mit dem 1-(p-Methoxyphenyläthyl)-2-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-cyclohexan (IX) identisch, das nach dem unter a) beschriebenen Wege erhalten wurde.

Oxydation von 2-( $\beta$ -Dimethylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (XI) zum N-Oxyd (XII). 500 mg kristalline Base XI (aus Ia) werden in 5 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst, mit der für 1 akt. „O“ berechneten Menge einer Benzopersäurelösung in Chloroform versetzt und über Nacht stehengelassen. Nach dem Einengen wird in 10 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther gewaschen. Die wässrige Lösung gibt beim Stehenlassen mit wässriger Pikrinsäurelösung ein orange gefärbtes Pikrat, das nach dem Umlösen aus Äthanol bei 161° schmilzt. Nach Smp. und Mischprobe identisch mit dem Pikrat von XII, welches durch Methylieren der „Substanz A“ gewonnen wurde.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) durchgeführt.

Die Spektren und die potentiometrischen Titrationsen wurden in unserer physikochemischen Abteilung unter der Leitung von Dr. M. Kofler und Dr. L. Chopard aufgenommen.

### Zusammenfassung.

1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (I) wird in die optischen Antipoden gespalten. Aus der (+)-Verbindung gewinnt man (-)-, aus der (-)-Verbindung (+)-3-Oxy-N-methylmorphinan. Die optisch aktiven 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinoline können über ihre N-Oxyde und das 2-(N-Methyl-hydroxylamino-äthyl)-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-stilben (VI) racemisiert werden.

Wissenschaftliche Laboratorien der  
F. Hoffmann-La Roche & Co., Aktiengesellschaft, Basel.